Lane Medical Library

Zur

Pathologie des Icterus.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Fakultät zu Königsberg

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und vertheidigt

am 20. December 1869, 11 Uhr Vormittags,

vom Verfasser

Friedrich August Wolff

aus Nordenburg.

Opponenten:

R. Popp, Dr. med.

W. Krause, Cand. med.

Druck der Universitäts-Buch- und Steindruckerei von E. J. Dalkowski in Königsberg.

Seinen hochgeehrten Lehrern

Herrn

Professor Dr. Leyden

Medicinalrath und Direktor der Königl. medic. Klinik zu Königsberg

und

Herrn

Dr. med. Jaffé

Privatdocent an der Königl. Albertus-Universität zu Königsberg

hochachtungsvoll gewidmet

vom

Verfasser.

Nach der Entdeckung Virchow's, dass sich in alten hämorrhagischen Heerden mitunter ein krystallinisches Pigment, das sogenannte Hämatoidin vorfinde, welches hinsichtlich seines Verhaltens zu concentrirten Mineralsäuren mit einem der Gallenfarbstoffe, dem sogenannten Biliphaein (Simon) oder Cholepyrrhin (Wöhler) eine „unabweisbare" Aehnlichkeit zeige, war der schon früher aufgestellten Theorie des hämatogenen (Blut) Icterus, d. h. der Annahme einer Umwandlung von Blut- in Gallenfarbstoff, eine sichere Grundlage geschaffen. Durch die Arbeiten von Zenker und Funke, Valentiner, Brücke wurde diese Beobachtung Virchow's bestätigt und erweitert, indem Zenker und Funke das Bilifulvin, einen unzweifelhaft aus der Galle stammenden Farbstoff durch Behandlung mit Aether in Hämatoidin verwandelten und ausserdem an mehreren Stellen Hämatoidin-Krystalle vorfanden, wo dieselben offenbar aus stagnirender Galle entstanden sein mussten. Endlich wurde von Jaffe die Identität der Hämatoidin-Krystalle eines alten apoplektischen Heerdes mit den aus der Galle darstellbaren Bilifulvin-Krystallen absolut nachgewiesen, und mit ihr die Möglichkeit „der Entstehung von Gallenfarbstoff aus dem Blutfarbstoff" innerhalb der Circulation sicher gestellt.

Zwar ist späterhin diese Identität der betreffenden Pigmente wieder in Zweifel gezogen worden, indem Holm [1]) das aus den corpora lutea der Kuh dargestellte Hämatoidin in seinen Löslichkeits-Verhältnissen und in der Reaktion gegen Salpetersäure verschieden fand von dem Bilirubin der Galle, allein diese Angaben verloren ihre Beweiskraft, seitdem durch die Untersuchungen von Piccolo und Lieben [2]) in hohem Grade wahrscheinlich geworden ist, dass das Hämatoidin der corpora lutea nicht identisch ist mit dem Hämatoidin apoplektischer Heerde. — In

1) Journal für pract. Chemie C. 142 seq.
2) Studj. sul corpolateo della vacca.

neuester Zeit hat Salkowsky [1]) Hämatoidin aus dem sanguinolenten Inhalt einer Struma-Cyste extrahirt und dasselbe in jeder Hinsicht mit dem Bilirubin übereinstimmend gefunden.

Der entscheidende Beweis dafür, dass auch innerhalb der Circulation aus dem Blutfarbstoff sich Gallenfarbstoff bilde, war in den bekannten Versuchen von Kühne enthalten, welcher den, nach der Injection von Gallensäuren ins Blut auftretenden Icterus (Frerichs) aus der Auflösung der Blutkörperchen erklärte — eine Erklärung, welche durch Erfahrungen mit andern blutauflösenden Stoffen (Wasser, Aether, Chloroform etc.), nach deren Application man ebenfalls Icterus gefunden, erheblich gestützt wurde.

Es schien somit für die Lehre vom hämatogenen Icterus eine, allen Ansprüchen genügende, experimentelle Basis gewonnen.

Auch in diagnostischer Hinsicht boten sich Unterschiede zwischen dem hepatogenen nnd hämatogenen Icterus dar, welche besonders in der klinischen Behandlung des Themas von Leyden hervorgehoben und zusammengestellt wurden. Neben anderen Verschiedenheiten stellte sich als pathognomisch, charakteristisches Merkmal eines Icterus hämatogenen Ursprungs das constante Fehlen der Gallensäuren im Urin heraus, während dieselben in jedem Fall hepatogenen Ursprungs nachweisbar waren.

So standen die Sachen, als Naunyn durch eine grosse Reihe theils ganz neuer, theils durch Wiederholungen schon früher angestellter Experimente obige Theorie zu stürzen und für diejenigen Fälle von Icterus, welche nicht durch Resorption von Galle entstanden sein konnten, eine andere Erklärung zu begründen suchte. Die Resultate, welche er erlangte, stehen in einem so grellen Contrast mit den vorher erzielten und widersprechen der Lehre vom hämatogenen Icterus so sehr, dass ich, bei der Wichtigkeit der Sache sehr gern auf den Vorschlag des Herrn Professor Leyden, dieselbe einer genauen Controlle zu unterwerfen, einging. Naunyn injicirte sowohl krystallinisches Hämoglobin als auch eine durch wiederholtes Gefrieren defibrinirten Blutes erzielte Blutkörperchen-Lösung unter die Haut, andere, die Blutkörperchen auflösenden Substanzen, wie verdünnte Salzsäure, Arsenzink in den Magen, Aether unter die Haut. In dieser ganzen Versuchsreihe konnte er nie Gallenfarbstoff im Urin nachweisen. Dagegen trat bei jeder Injection von gelöstem Blut oder

1) Hoppe-Seyler: medicinisch-chemische Untersuchungen, Heft III.

Blutkörperchen lösenden Substanzen, unter denn nur die Versuche mit verdünnter Salzsäure fehlschlugen, Hämoglobin im Urin auf. Geringfügige Auflösung der Blutkörperchen bewirkte nur eine vorübergehende Ausscheidung von Hämoglobin, oder nur eine solche von Eiweiss. Eine Einführung von mässigen Quantitäten wurde meist ohne bedeutende Nachtheile ertragen. Ausser der Ausscheidung von Blut durch die Nieren fand sich keine Blutung, keine Verfettung drüsiger oder muskulöser Organe. Er wiederholte ferner das von Kühne angegebene Experiment, darin bestehend, dass einem Kaninchen aus einer Vene eine bestimmte Menge Blut entzogen, dasselbe defibrinirt, durch mehrmaliges Gefrieren und Wiederaufthauen gelöst, und vollständig in die Vene zurückinjcirt wird. Fand sich nach diesem Experiment, wie Kühne angegeben, constant Gallenfarbstoff im Urin, so war der Erfolg für die Lehre von Blut-Icterus entscheidend; denn hier konnte einzig und allein eine Auflösung der Blutkörperchen in Betracht kommen, da anderweitige Momente, welche von den Gegnern des Blut-Icterus als Ursache der Gallen-Pigment-Ausscheidung angeschuldigt werden konnten, wie z. B. Circulations-Störungen oder anderweitige Wirkungen der Gallensäuren, des Aethers u. s. w. bei der gegebenen Einrichtung des Versuchs ausgeschlossen waren. Allein Naunyn kam zu einem andern Resultat: Bei Transfusionen sehr geringer Mengen, etwa ½ Ccm. fand sich nur Blut-, nicht Gallenfarbstoff-Ausscheidung, bei solchen von 1—2 Cb.-Centim. trat augenblicklicher Tod durch Blutgerinnung ein.

Wenn schon diese Thatsachen den früheren Resultaten auf das Entschiedenste widersprechen, so kommt noch der Umstand hinzu, dass Naunyn das patognomische Zeichen des hämatogenen Icterus „das constante Fehlen der Gallensäuren im Urin“ durchaus in Abrede stellt. Es gelang ihm nämlich in allen jenen Fällen von Icterus, die in diese Kategorie nach der bisher üblichen Anschauung gezählt werden mussten, Gallensäuren im Urin nachzuweisen.

Allein aus dem Vorkommen der Gallensäuren im ikterischen Urin lassen sich überhaupt keine Schlüsse ziehen, da, wie Naunyn, im Gegensatz zu früheren Forschern, gefunden haben will, die Gallensäuren ein constanter Bestandtheil des normalen, menschlichen Urins seien — ein neuer und zwingender Beweis für die bekanntlich von vielen Seiten bestrittene Annahme, dass im Normal-

Zustande eine Resorption der specifischen Gallenbestandtheile im Dünndarm vor sich gehe.

Es liegt nicht im Plan unserer Arbeit, uns an der, noch schwebenden Diskussion über die Schicksale der Galle im Organismus zu betheiligen, uns interessirt die letzterwähnte, von Naunyn ermittelte Thatsache nur insofern, als sie auf die Lehre vom Blut-Icterus und dessen klinischer Diagnose von Bedeutung ist. —

Wir wollen daher bei diesem Punkte zunächst verweilen und die Ergebnisse unserer eigenen Versuche, das Vorkommen der Gallensäuren im normalen Urin betreffend, so weit sie bisher gediehen sind, mittheilen. — Leider konnten diese Versuche, aus Mangel an Zeit bisher nicht zum Abschluss gebracht werden, wir behalten uns aber fortgesetzte Untersuchungen über dieses wichtige Thema vor.

10000 Ccm. Harn werden nach demselben Verfahren, dessen sich Naunyn bediente — mit Bleiessig gefüllt, der Blei-Niederschlag mit Alkohol ausgekocht, das alkoholische Filtrat unter Zusatz von kohlensaurem Natron zur Trockene abgedampft, der Rückstand mit heissem absolutem Alkohol aufgenommen, filtrirt, verdunstet und in wenig Wasser gelöst. Mit einem Theil dieser wässrigen Lösung wird die modificirte Pettenkofer'sche Probe ausgeführt. Es tritt bei Zusatz von Zucker und verdünnter SO^3 schon in der Kälte eine rothe Färbung der Flüssigkeit ein, welche beim Abdampfen auf dem Wasserbade vorübergehend an Intensität zunimmt, und übrigens mehr an der abdampfenden Flüssigkeit selbst haftet als an den Rändern. Letztere werden schnell schwarz, nachdem sich an ihnen nur ein sehr kurze Zeit anhaltender Anflug einer rothen Farbe gezeigt hat. Die Nüance dieser Farbe ist übrigens nicht kirschroth, sondern rosaroth. —

Bei der direkten Probe resultirt eine trübe, rothe Flüssigkeit, welche im weiteren Verlauf einen Stich in's Kirschrothe annimmt.

Dieselben Erscheinungen beobachteten wir bei mehrfacher Wiederholung der Untersuchung von grössern Mengen (5 bis 10,000 Ccm.) frischen Harns. Einige Male modificirten wir das Verfahren in unwesentlicher Weise dadurch, dass wir den Urin vor der Fällung mit Blei-Essig abdampften und mit Alkohol extrahirten, den alkoholischen Extrakt dann genau, so wie oben, weiter behandelten. — Wenn die letzte, wässrige Lösung nicht hinlänglich farblos erschien, so wurde sie entweder mit Thier-

kohle entfärbt oder nochmals mit Blei-Essig gefällt und das ganze obige Verfahren wiederholt. -- Die so gereinigte Lösung gab nun bei Anstellung der modificirten Probe stets die oben beschriebene Reaktion.

Vergleichen wir hiermit das Verhalten einer noch so sehr verdünnten Lösung reiner Gallensäuren, so finden wir eine deutliche Verschiedenheit. Erwärmt man eine solche mit Zucker und verdünnter SO^3 versetzte Lösung allmälig auf dem Wasserbade, so färben sich die mit der Flüssigkeit bespülten Ränder schön violett. Diese Farbe hält sich sehr lange und verschwindet allmälig ganz und die Ränder werden wieder vollkommen weiss, wenn man die Erwärmung nur eben bis zum Auftreten der Reaktion treibt und dann die Schaale abkühlen lässt. Erhitzt man weiter, so werden die schön violetten Ränder allmälig schmutzig schwarz. Die verdampfende Flüssigkeit selbst aber bleibt während des ganzen Vorganges farblos.

Trotz der Verschiedenheit in der Reaktion normalen Harns und reiner Gallensäuren war dennoch eine gewisse Aehnlichkeit nicht zu verkennen und die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die im erstern bemerkte Rothfärbung von spurweise vorhandenen Gallensäuren herrührte; die Reaktion konnte ja durch verunreinigende Substanzen, an denen es in jener Lösung sicher nicht mangelt, gestört sein. Wir versuchten daher zur Entscheidung der Frage andere Eigenschaften der Gallensäuren zu verwerthen, und zwar 1) die schon lange bekannte, bei der Behandlung mit concentrirter SO^3 eintretende Fluorescenz-Erscheinung und 2) das neuerdings von Koschlakoff und Bogomoloff[1]) beschriebene Spectral-Verhalten der mit Eis-Essig verdünnten Pettenkofer'schen Probeflüssigkeit.

Was zunächst die Fluorescenz-Erscheinung betrifft, so kommt dieselbe, wie die genannten Autoren angeben, besonders deutlich zur Anschauung, wenn man die durch Zucker und Schwefelsäure erhaltene intensiv kirschrothe Flüssigkeit mit Eis-Essig verdünnt; sie zeigt sich dann im auffallenden Licht smaragdgrün. Man kann die Verdünnung fast bis zum Verschwinden der rothen Farbe treiben, ohne dass die grüne Fluorescenz wesentlich an Deutlichkeit einbüsst. Es werden also die minimalsten Spuren von Gallensäuren durch diese Reaktion noch angezeigt.

---

1) Centralblatt 1868, Seite 529.

Doch haben wir gefunden, dass die SO^3 längere Zeit, mehrere Stunden wenigstens, eingewirkt haben muss, wenn man mit Sicherheit auf Dichroismus rechnen will Beim Stehen nimmt derselbe alsdann stetig zu und erhält sich meist Wochen lang in voller Deutlichkeit.

Das für die Gallensäuren charakteristische und namentlich zur Unterscheidung von Eiweiss verwerthbare Verhalten im Spectral-Apparat wird von Koschlakoff und Bogomoloff folgendermassen beschrieben:

„Bei der mittlern Concentration bemerkt man 4 Absorptions-Streifen: der grösste und intensivste von denselben befindet sich in E und wenig nach links; der andere in F, der dritte zwischen D und E und näher an D; der vierte neben D; bei niederer Concentration der Flüssigkeit sieht man scharf den Streifen in E, viel weniger zwischen D und E und sehr schwach in D und F. Bei stärkerer Concentration vereinigen sich die Absorptions-Streifen in E und der zwischen D und E in einen scharfen Streifen; in F sieht man auch einen scharfen Streifen; in D ist, wie immer, der Streifen scharf begrenzt".

Wir können die Angaben von K und B im Ganzen bestätigen, müssen aber hinzufügen, dass bei niederer Concentration nur ein Streifen vorhanden ist, und dass alle 4 nur bei einem ganz bestimmten Concentrations-Grade auftreten. Bei unsern Untersuchungen reiner Gallensäuren mit Zucker und SO^3 im Spectral-Apparat beobachteten wir nämlich Folgendes:

Bei starker Concentration ist sichtbar nur Roth am 19—20,6; das übrige Spektrum ist dunkel. Im Roth befindet sich ein schwacher Streifen von 19,7—20 (a).

Mittlere Concentration: Schwacher Streifen von c. 21,3 bis 22,1 (b); dunkler Streifen von 23—24 (c) im Grün, schwach angedeuteter Streifen zwischen 25 und 26 (d).

Schwache Concentration: Streifen von 23—24 (c); im Grün sonst alle Farben des Spectrums sichtbar.

Es traten ferner diese Streifen, wie wir es auch schon oben vom Dichroismus bemerkt haben, erst ein, nachdem die SO^3 längere Zeit eingewirkt hatte. Gleich nach Anstellung der Probe

---

Anmerkung: Linie D in 21,2.
Linie E in 23,8.
Linie F in 25,6.

zeigte sich im Spektral-Apparat bei jeder Concentration nur ein Streifen im Grün zwischen 23 und 24 (c).

Wir bemerken nur gleich, dass uns das spectroskopische Verhalten für die Diagnose kleiner Spuren von Gallensäuren weniger verwerthbar erscheint als die Fluorescenz, da die Absorptions-Streifen mit Ausnahme von c so vergänglich und nur bei so bestimmten Graden der Concentration vorhanden sind, dass man sich aus ihrem Fehlen einen Schluss auf das Nichtvorhandensein von Gallensäuren wohl nicht erlauben dürfte. Wie verhält sich jetzt die fragliche Substanz des normalen Harns in Bezug auf Dichroismus und Absorptions-Streifen?

Bei Zusatz von ein Paar Tropfen concentrirter Schwefelsäure zu der sehr wenig Zucker haltenden, wässrigen Lösung, bekommt man sofort eine starke Trübung und färbt sich die Flüssigkeit auch sogleich etwas röthlich. Bei weiterem Zusatz nimmt die Röthe, wie wir oben schon bemerkt haben, zu mit einem deutlichen Stich in's Kirschrothe. Die Trübung bleibt fast unverändert bestehen. Es kann ihretwegen die Untersuchung auf Fluorescenz und spectroscopisches Verhalten nicht vorgenommen werden. Am andern Tage zeigt sich auf der Oberfläche der Flüssigkeit ein aus Flocken bestehender Ring, der viel intensiver gefärbt ist als die darunter befindliche klare Flüssigkeit. Letztere wird durch Asbest filtrirt; die Flocken bleiben auf dem Filter. Das klare Filtrat zeigt absolut keinen Dichroismus und keine Absorptions-Streifen.

Der auf dem Filter gebliebene Rückstand wird mit Alkohol extrahirt und filtrirt. Das Filtrat ist schön roth gefärbt, zeigt aber keine Fluorescenz und keine Absorptions-Streifen.

Ebenso wenig konnten wir, so oft wir auch die Untersuchung normalen Urins vornahmen, den von den Gallensäuren herrührenden Dichroismus oder die Absorptions-Streifen entdecken.

Es war aber immerhin möglich, dass auch diese Eigenschaften der Gallensäuren durch die Anwesenheit anderer Stoffe im Urin verdeckt sein konnten.

Da wir nicht annehmen konnten, die Substanz in chemischer Reinheit und in einer zur genauen Untersuchung hinreichenden Menge zu isoliren, so erschien es uns wenigstens wichtig nachzusehen, wie sich bei gleicher Behandlung ikterischer Urin, in welchem man auf die Anwesenheit von Gallensäuren rechnen

durfte, oder wie sich normaler Harn nach Zusatz kleiner Mengen von Gallensäuren verhalten würde.

In dieser Hinsicht haben wir folgende Untersuchungen angestellt:

1) 550 Cb.-Centim. Urin von einem intensiven, katarrhalischen Icterus (starke ikterische Färbung der Haut und Conjunctivae, Urin sparsam, stark sauer; Eiweiss nicht vorhanden; Gallenfarbstoff-Reaktion deutlich —) werden nach Staedeler bearbeitet. Die schliesslich angestellten Proben fallen zwar etwas besser aus als die in den Fällen von normalem Urin, sie sind aber durchaus nicht so charakteristisch, dass man aus ihnen mit absoluter Sicherheit auf das Vorhandensein von Gallensäuren schliessen kann, zumal sich weder Dichroismus noch Absorptions-Streifen entdecken lassen.

2) 1600 Cb.-Centim. Urin von einem Icterus, beruhend auf interstitieller hepatitis, liefern, nach derselben Methode behandelt, eine ziemlich gute modificirte Pettenkofer'sche Reaktion. Zwar färbt sich die verdampfende Flüssigkeit selbst auch röthlich, es nehmen aber doch die Ränder eine mehr intensive, wenn auch gerade nicht violette Farbe an. Bei der direkten Probe entsteht eine deutlich kirschrothe Farbe und nachdem die Probe-Flüssigkeit einige Tage gestanden, zeigt sie bei schwacher Verdünnung mit Eis-Essig eine intensive grüne Fluorescenz. Im Spektral-Apparat sieht man einen schwachen Streifen zwischen 23 und 24 (c) im Grün.

3) 1500 Cb.-Centim. Urin von einer Phosphor-Vergiftung, welche letal endete, mit recht intensiver Gelbfärbung der Haut, deutlicher Gallenfarbstoff-Reaktion und reichlichem Eiweiss-Gehalt, werden Behufs Enteiweissung abgedampft, mit Alkohol extrahirt. Der Alkohol wird verjagt, der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen, filtrirt. Das Filtrat fast trocken gedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit dieser Lösung das Staedeler'sche Verfahren vorgenommen. Die zuletzt erhaltene wässrige Lösung liefert eine ziemlich gute modificirte Pettenkofer'sche Probe, indem die Ränder einen leichten Anflug einer violetten Nuance annehmen, obwol die Flüssigkeit selbst sich auch etwas röthlich färbt. Die direkte Probe giebt eine sehr schöne kirschrothe Farbe, aber keinen Dichroismus, keine Absorptions-Streifen. Beide treten auch nicht auf, nachdem die Probe lange Zeit verkorkt gestanden hat.

4) 1200 Cb.-Centim. Urin von einer Patientin, die an einem intensiven Resorptions-Icterus, resultirend aus Compression des ductus choledochus durch ein Carcinom der porta hepatis, litt, werden untersucht. Die die etwaigen Gallensäuren enthaltende wässrige Lösung ist noch gelb gefärbt. Die modificirte Pettenkofer'sche Probe fällt aber sehr gut aus mit einem deutlichen Stich in's Violette. Bei der direkten bildet sich eine Trübung, welche nicht verschwindet. Die Farbe wird ziemlich schön kirschroth. Am andern Tage hat sich auf der Oberfläche eine flockige, intensiver gefärbte Masse gesammelt. Die darunter befindliche klare aber weniger gefärbte Flüssigkeit wird vorsichtig abfiltrirt. Das Filtrat ist nicht sehr stark gefärbt, aber doch noch deutlich kirschroth. Es zeigt im Spektral-Apparat einen schwachen Streifen mit schwer bestimmbaren Grenzen zwischen 23 und 24 ungefähr, im Grün. Dichroismus ist nicht nachzuweisen.

Auf dem Filter bleibt ein purpurrother, flockiger Niederschlag. Dieser, mit Alkohol ausgezogen, liefert ein ebenso gefärbtes Filtrat, welches einen schwachen, schwer bestimmbaren Streifen in derselben Gegend, wie oben erwähnt, zeigt.

Der noch übrige, unbenutzte Theil der wässrigen Lösung wird Behufs weiterer Reinigung abgedampft, mit absolutem Alkohol ausgezogen, filtrirt, abgedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Diese Lösung ist fast farblos. Sie liefert eine sehr gute Neukomm'sche Reaktion. Zwar färbt sich die Flüssigkeit selbst auch schwach röthlich; doch nehmen vor Allem die Ränder eine recht intensive rothe Farbe an, welche ziemlich lange besteht und erst nach geraumer Zeit in Schwarz übergeht. Bei der direkten entsteht durch Zusatz von Schwefelsäure eine intensive Trübung. Dieselbe nimmt bei weiterem Zusatz noch mehr zu, so dass die Flüssigkeit fast undurchsichtig wird. Sonst ist die Reaktion gut mit einem sehr deutlichen Strich ins Kirschrothe.

Bei der spectroscopischen Untersuchung zeigt sich nur Roth von 19,1—20,5. Verdünnt man mit acidum aceticum glaceale, so klärt sich die Trübung etwas auf und es zeigt sich am andern Tage deutlicher Dichroismus. Bei weiterer Verdünnung wird die Flüssigkeit fast ganz klar. Im Spektral-Apparat bemerkt man einen sshwachen Streifen zwischen 23 — 24 im Grün.

5) 700 Cb.-Centim. normalen Urins werden mit 18 Cc. einer 3, 4 Prozent Gallensäuren-Lösung versetzt und mit ihnen das

Städeler'sche Verfahren ausgeführt. Die modificirte Pettenkofer'sche Probe mit einer nur sehr geringen Menge ausgeführt, fällt ganz brillant aus. Die Flüssigkeit selbst nimmt zwar auch röthliche Farbe an, aber die Ränder der Schaale werden so wundervoll violett wie noch bei keiner der Proben weder mit normalem noch mit ikterischem Urin. Auch erhält sich die Farbe fast eine ganze Stunde lang. Bei der direkten zeigt sich nach dem Zusatz von etwas Schwefelsäure sogleich eine intensive, milchige Trübung, welche sehr schnell einen Schimmer von Rosa annimmt. Bei reichlicherem Zusatz verschwindet die Trübung allmälig fast ganz und es entwickelt sich eine exquisit kirschrothe Färbung. Sofort untersucht, bemerkt man, wie dieses auch oben für reine Gallensäuren angegeben ist, keinen Dichroismus. Am andern Tage aber ist Fluorescenz sehr deutlich vorhanden und auch die charakteristischen Absorptions-Streifen treten auf.

§ 6) 500 CC. ganz normalen Urins werden mit 4 CC. einer 3,4 Prozent Gallensäuren-Lösung versetzt, und ebenso wie schon öfter angegeben, behandelt.

Die wässrige Lösung ist ziemlich farblos. Die modificirte Pettenkofer'sche Probe fällt fast ebenso wie in Versuch 5 aus. Die direkte ist zwar weniger charakteristisch, zeigt aber am andern Tage deutlichen Dichroismus und im Spectroscop die charakteristischen Streifen, namentlich den mit c benannten im Grün.

Wenn wir die Resultate dieser Untersuchungen betrachten, so ergiebt sich, dass die geringe Menge von 0,1 grm. Gallensäuren, wenn sie im Urin vorhanden ist, schon die Reaktion so deutlich macht, dass alle Zweifel über ihre Giltigkeit bei Seite fallen müssen. Weiter folgt, dass die mit dem Urin beim Icterus täglich ausgeschiedene Gallensäure-Menge in vielen Fällen eine so geringe ist, dass ihre Reaktion durch die beigemengten Substanzen undeutlich gemacht werden kann. —

Da wir nach dem von Naunyn benutzten Städeler'schen Verfahren zu keinem positiven Resultate in Bezug auf das Vorkommen von Gallensäuren im normalen Harn kommen konnten, so machten wir noch einen Versuch nach der von Hoppe[1]) angegebenen, von Kühne[2]) in seiner schönen Arbeit über Icterus so

---

[1]) Virchow's Archiv: Band 24, Seite 4.

[2]) Virchow's Archiv: Band 14, Seite 315.

erfolgreich benutzten Methode. Zuvor aber prüften wir dieselbe nochmals an ikterischem Harn, um zu erfahren, wie sich die, nach dieser Methode dargestellten Zersetzungsprodukte der Gallensäuren in Bezug auf Fluorescenz und Absorptions-Streifen verhalten würden.

7) 5 Liter Urin von einem ganz exquisiten Resorption-Icterus werden zur Entfernung des Farbstoffs mit einem Ueberschuss von Kalkmilch versetzt und damit etwa $^1/_2$ Stunde gekocht. Hierauf wird die Flüssigkeit filtrirt. Das Filtrat bis fast zur Trockene eingedampft, mit einem Ueberschuss von concentrirter Salzsäure versetzt und jetzt die Masse, ohne vorher filtrirt zu sein, $^1/_2$ Stunde im Sieden erhalten. Um das Spritzen der sich concentrirenden Flüssigkeit zu vermeiden, wird von Zeit zu Zeit die verdampfende Salzsäure durch neue ersetzt. Die Masse erkaltet darauf und wird dann mit den 8fachen Volumen Wasser versetzt. Die so erhaltene dunkelbraune, trübe Flüssigkeit wird filtrirt, der Rückstand auf dem Filter so lange gewaschen, bis das Wasser farblos durchläuft, und nun die ungelöst gebliebene, harzige Masse in Alkohol gelöst, mit Thierkohle entfärbt, filtrirt und das Filtrat auf dem Wasserbade zur Trockene gebracht. Der Rückstand ist eine braune, harzige Masse. Ein kleiner Theil hiervon wird in äusserst wenig Natronlauge und ein Paar Tropfen warmen Wassers gelöst und hiermit die modificirte Pettenkofer'sche Probe angestellt, welche eine deutliche Reaktion gibt. Bei der direkten entsteht eine schöne purpur-violette Farbe. Es zeigt sich sehr deutlicher Dichroismus. Die Absorptions-Streifen sind aber nur schwach.

8) 20 Liter normaler Urin, ebenso behandelt, liefern schliesslich eine ebenfalls braune, harzige Masse. Dieselbe verhält sich bei der modificirten Pettenkofer'schen Probe ähnlich wie die aus normalem Urin nach Städeler erhaltene Substanz. Die Ränder werden röthlich, gleich darauf schwarz. Die zu untersuchende Flüssigkeit selbst nimmt schon einen schwachen röthlichen Schimmer an, nachdem verdünnte Schwefelsäure zugesetzt ist, bei vorsichtigem Erwärmen wird sie noch mehr roth Bei der direkten Probe tritt eine Rothfärbung ein, welche keine Aehnlichkeit mit der kirschrothen Farbe der Gallensäuren hat. Von Dichroismus keine Spur, eben so wenig von Absorptions-Streifen. Also auch auf diesem Wege keine Fluorescenz.

Wir müssen nach alledem unsere Ueberzeugung dahin aussprechen, dass uns die Existenz der Gallensäuren im normalen

Harn nicht erwiesen, dass sie uns vielmehr zweifelhaft erscheint. — Wenn wir auch die Beobachtungen Naunyn's bestätigen können, welche eine gewisse Aehnlichkeit der fraglichen Substanz in Bezug auf Zucker und SO^3 ergaben, so halten wir uns nach unseren Erfahrungen doch für berechtigt, die Diagnose der Gallensäuren nur dann für gesichert zu halten, wenn sich die so überaus charakteristische Eigenschaft des Dichroismus darstellen lässt. Es gelang uns dies mit Leichtigkeit in vielen Fällen ikterischen Harns, und wo es uns nicht gelang, wer bürgt uns dafür, dass der Urin wirklich Gallensäuren enthielt? — Wer sich viel mit dem Nachweis von Gallensäuren im ikterischen Urin beschäftigt hat, wird wie wir gefunden haben, dass derselbe durchaus nicht ausnahmslos gelingt, und wenn man sich nicht mit etwas mehr oder weniger schmuzigem Roth begnügt, wird man häufig zu seiner grössten Ueberraschung gerade da ein negatives Resultat erhalten, wo man es am wenigsten erwartete. — — Also: der negative Erfolg in einigen Icterusfällen beweist noch nichts gegen den Werth der Fluorescenz-Probe. — Wir glauben auch nicht, dass der normale Urin Substanzen enthält, deren Existenz den Dichroismus unmöglich macht; wir sahen denselben ja mit grosser Deutlichkeit auftreten, als wir dem Harn kleine Menge (0,1 grm.) gallensaurer Salze zugefügt hatten. —

Wir wenden uns nunmehr zu dem zweiten Theil unserer Arbeit, zu der Frage: Wird gelöster Blutfarbstoff innerhalb der Circulation in Gallenfarbstoff verwandelt?

Unsere, theils nach dem Muster des obenangeführten Kühne'schen Grundexperimentes, theils nach dem Muster Naunyn'scher Experimente angestellten Versuche sind folgende:

I. Application von Blutfarbstoff unter die Haut.

1) Einem kleinen, grauen Kaninchen werden am 11. 8. 69, Abends 7 Uhr 9 Pravaz'sche Spritzen defibrinirten und durch mehrmaliges Gefrieren und Wiederaufthauen gelösten Kaninchen-Blutes unter die Haut des Rückens an verschiedenen Stellen injicirt. Das Thier verhält sich nach der Operation ganz normal. Vorher abgedrückter Urin ist normal, enthält kein Eiweiss, kein Blut, keinen Gallenfarbstoff.

Abends 10 Uhr: spärlicher Urin ist reich an Blut und Eiweiss. Bei der Gmelin'schen Probe erhält man einen violetten und einen schwach blauen Ring, keinen grünen.

Den 12. kein Urin zu bekommen, den 13. Morgens wenig Urin; spärlicher Blutgehalt, mehr Eiweiss; violetter und bläulicher Ring.

Den 14 kein Blut, reichlich Eiweiss im Urin; Gallenfarbstoff-Probe negativ wie am Tage vorher.

Den 15. dasselbe u. s. w.

2) 14. 8. 69 werden einem mittelstarken, grauen Kaninchen 6 Spritzen voll gelösten Blutes unter die Haut des Rückens und Bauches injicirt. Abends entleerter Urin enthält kein Blut, viel Eiweiss, keinen Gallenfarbstoff.

15. 8 Urin ganz ebenso beschaffen.

16. 8. Urin enthält kein Blut, viel Eiweiss; bei Zusatz unreiner Salpetersäure entsteht ein deutlicher blauer und violetter Ring, schwache Andeutung eines grünen (?) — Indican oder Gallenfarbstoff?

Dasselbe zeigt sich im Laufe der folgenden Tage.

3) 18. 8. 69 werden einem mittelstarken, weissen Kaninchen 10 Ccm. gelöstes Blut an verschiedenen Stellen unter die Haut gespritzt. Das Thier verhält sich ganz normal. Vor der Operation entleerter Urin enthält kein Blut, kein Eiweiss, keinen Gallenfarbstoff.

Abends 10 Uhr, abgedrückter Urin enthält kein Blut, wenig Eiweiss, keinen Gallenfarbstoff

19. 8. Morgens: kein Blut, Eiweiss reichlicher, kein Gallenfarbstoff.

20. 8. Morgens: kein Blut, mässig viel Eiweiss; schwacher grüner Ring über dem blauen, aber nur bevor der Urin enteiweisst ist; also Gallenfarbstoff (?).

21. 8. kein Blut, etwas Eiweiss; von Gallenfarbstoff nichts nachweisbar.

4) 21. 8. 69 werden einem mittelgrossen, muntern, weissen Kaninchen 10 Ccm. gelöstes Blut unter die Haut des Rückens gespritzt. Das Thier verhält sich ganz normal. Vor der Injection aus der Blase gedrückter Urin ist frei von Eiweiss, Blut und Farbstoffen.

An demselben Tage des Abends und den darauf folgenden enthält der Urin Blut und Eiweiss, aber nie Gallenfarbstoffe.

Die andern Experimente dieser Art ergeben im Ganzen dasselbe Resultat. Es trat fast immer Blut und Eiweiss im Urin auf, Gallenfarbstoff war nie sicher nachweisbar. In zwei Fällen wurde zwar ein schwacher grüner Ring bei der Gmelin'schen Probe notirt. — — Allein abgesehen davon, dass derselbe erst zwei Tage nach der Injection auftrat, wagten wir nicht aus demselben die Diagnose auf Gallenpigment zu stellen, weil wir uns leider überzeugt hatten, dass in dem Indicanreichen Kaninchenharn das Erkennen kleiner Spuren von Gallenfarbstoff fast unmöglich ist. Irgend erhebliche Mengen würden auch in solchem Urin mit Sicherheit erkannt werden. — In unsern Fällen können recht gut geringe Mengen aufgetreten sein, allein, wie gesagt, wir wagten die Entscheidung nicht. — —

In den Fällen, wo der Urin Blut enthielt, haben wir es selbstverständlich nie unterlassen, das Coagulum durch Auskochen mit Chloroform auf Bilirubingehalt zu untersuchen, aber stets mit negativem Erfolg.

II. Injection von gelöstem Blut in die Venen.

5) Den 2. 8. 69 Abends. Einem mittelstarken, muntern, weissen Kaninchen werden aus der art. crurval. circa $1^1/_2$—2 Cb.-Centim. Blut entzogen. Dasselbe wird defibrinirt, dann durch mehrmaliges Gefrieren und Aufthauen gelöst. Die Lösung wird in die vena jugalaris injicirt und zwar auf folgende Weise: Die Vene wird auf circa $^1/_2$" Strecke isolirt. Das periphere Ende wird unterbunden, um das centrale eine Ligatur gelegt, doch der Knoten nicht zugezogen. Zwischen beide Ligaturen wird die Kanüle eine Pravaz'sche Spritze vorsichtig eingeführt; darauf wird die centrale Ligatur um die Kanüle festgezogen. Indem nun der Zutritt von Luft vermieden wird, wird das gelöste und durch Leinwand filtrirte Blut nahezu vollständig äusserst langsam in die Vene injicirt. Gleichzeitig, mit Entfernung der Kanüle wird die centrale Ligatur definitiv geschlossen und so auch das centrale Ende der Vene unterbunden. Die Wunden werden alsdann vereinigt. Das Thier ist nach der Operation nicht wenig angegriffen, liegt still da, reagirt aber auf Reize sehr gut. Unmittelbar vor der Operation entleerter Urin enthält kein Blut, kein Eiweiss, keinen Gallenfarbstoff.

Den 8. Morgens ist das Thier ganz munter und frisst gut. Der Urin ist spärlich, blutig gefärbt, enthält Eiweiss, liefert aber keine Gallenfarbstoff-Reaktion.

4. 8. ist der Urin ebenso beschaffen.

Allmälig verschwindet der Blutfarbestoff und auch der Eiweiss-Gehalt aus dem Urin. Das Thier bleibt gesund.

6) 3. 8. 69. wird einem grossen, weissen Kaninchen auf die oben beschriebene Art 1 C.-Centim. aus der art. cruralis entnommenes, defibrinirtes und gelöstes Blut in die Jugular-Vene eingespritzt. Dieses Thier ist gleich nach der Operation munter und bleibt gesund. Der Urin enthält weder vor noch nach dem Experiment Gallenfarbstoff.

7) 4. 8. 69. Einem kräftigen Kaninchen werden auf obige Art 4 Pravaz'sche Spritzen (= 3,5 Ccm.) ebenfalls aus der art. cruralis entzogenes, gelöstes Blut in die Jugularis eingebracht. Das Thier ist nach der Operation, welche um 8 Uhr Abends gemacht wird, ziemlich munter. Der Urin ist vorher ganz normal.

Abends um 10 Uhr abgedrückter Urin ist intensiv blutig, enthält Eiweiss, keinen Gallenfarbstoff.

Den 5. 8. ist das Thier todt. Die Blase ist noch mit Urin gefüllt. Derselbe enthält sehr viel Blut, sehr viel Eiweiss, giebt aber keine Gallenfarbstoff-Reaktion. Auch in dem durch Kochen mit sehr verdünnter Essigsäure erhaltenen Coagulum lässt sich durch Chloroform kein Gallenpigment nachweisen.

Bei der Sektion fand sich das periphere Ende der doppelt unterbundenen Jugularis mit dunklem, flüssigem Blut erfüllt, das centrale wenig collabirt, enthält auch etwas flüssiges Blut, keinen Thrombus. Das rechte Herz ist mit Blut coagulis erfüllt, im linken sind nur wenige vorhanden. Der linke obere und der obere vordere Theil des untern Lungen-Lappens sind blutig infiltrirt. Eine Embolie ist nicht nachweisbar. Sonst Alles normal.

Diese Versuche stehen insofern mit den von Naunyn angestellten in Widerspruch, als nach der Injection des gelösten Blutes nicht sofortiger Tod eintrat, sondern in dem Falle, wo

---

Anmerkung: Bei beiden Thieren ist die Haut-Temperatur einige Stunden nach der Operation dem Gefühle nach bedeutend erhöht. Das Thermometer zeigt dem entsprechend bei dem einen Thier auch 41° C. Diese Temperatur erhält sich ziemlich lange auf derselben Höhe und nimmt erst allmälig ab.

die grosse Menge von 3,5 Ccm. eingespritzt wurde, das Thier bis zum andern Tage leben blieb, in den übrigen Fällen aber die Thiere überhaupt gesund blieben. Die Resultate aber sind in Naunyn's Sinn ausgefallen, indem Blut — und Eiweiss — nie Gallenfarbstoff-Ausscheidung beobachtet wurde.

Wir hatten bisher nur arterielles Blut zu Transfusionen benutzt; so unwahrscheinlich es war, dass sich dieses in Bezug auf die Bildung des Gallenfarbstoffes verschieden von dem venösen verhalten würde, haben wir doch noch eine Reihe von Versuchen mit letzterem angestellt:

8) Den 8. 8. 69. Einem recht grossen, weissen Kaninchen wird die vena jugularis sinistra freigelegt. Das centrale Ende wird unterbunden; unter das periphere Ende ebenfalls ein Faden gelegt, derselbe aber nicht zugezogen. Zwischen beiden Ligaturen wird die Vene durschschnitten, das ausfliessende Blut wird aufgefangen, defibrinirt, gelöst, filtrirt und in die Vene unterhalb der centralen Ligatur, wie schon früher beschrieben, einzuspritzen versucht. Die Injektion missglückte. Die Spitze der Kanäle hatte die Venenwand durchbohrt. Die Kanüle wird daher zurückgezogen, die blutende Vene unterbunden. Gleich darauf wird die rechte Vene freigelegt und in sie injicirt. Bei der ersten Spritze voll verhält sich das Thier ruhig; mit dem Anfange der zweiten macht es einige krampfhafte Inspirationen und ist todt.

Sektion sofort: das Herz macht noch fibrilläre Zuckungen. Der rechte Theil desselben ist mit einem festen Coagulum erfüllt, welches sich in die art. pulmonal. hinein fortsetzt

9) Den 9. 8. 69 werden auf dieselbe Weise einem grossen weiblichen Kaninchen $2^1/_2$ Ccm. Blut applicirt. Das Thier athmet ganz ruhig. Die Wunde wird vereinigt. Der vor der Operation entleerte Urin ist klar, enthält keinen Gallenfarbstoff.

2 Stunden nachher: Urin bluthaltend, zeigt keine Gallenfarbstoff-Reaktion.

11 Uhr Abends: Urin klar, wasserhell, bei durchfallendem Lichte etwas grünlich. Bei der Gmelin'schen Probe sieht man einen deutlichen violetten und blauen Ring; der grüne ist zweifelhaft.

Den 10. 9. 69 Morgens: Urin zeigt dieselbe Beschaffenheit; und dieser zweifelhafte grüne Ring lässt sich bis zum 14. 8. verfolgen.

10) Den 10. 8. 69. Abends 6 Uhr werden einem grossen Kaninchen 3 Ccm. Blut ebenso in die Vene eingebracht. Das

Thier athmet ganz ruhig, ist aber sehr angegriffen. Vorher abgedrückter Urin ist normal.

Abends 10 Uhr ist das Thier todt. Gleich nach dem Tode entleerter Urin enthält sehr viel Blut, Eiweiss und giebt wie Experiment 9 eine zweifelhafte Gallenfarbstoff-Reaktion.

11) Den 11. 8. 69 wird einem starken, schwarzen Kaninchen Blutkörperchen-Lösung in die Jugularis zu bringen versucht. Der erste Ccm. kommt sehr gut hinein; bei Beginn des zweiten macht das Thier eine starke Bewegung und reisst sich dabei die Kanüle aus der Vene. Letztere wird daher unterbunden. Es wird die vena jugularis sinistra freigelegt und eine Injection in sie vorgenommen. Nachdem circa $^1/_2$ Cb.-Centim. eingespritzt ist, macht das Thier krampfhafte Respirationen und ist todt.

Sektion gleich gemacht: Das Herz ist noch in unregelmässigen, fibrillären Zuckungen begriffen. Der rechte Ventrikel mit einem Thrombus erfüllt, welcher sich in die Pulmonalis fortsetzt.

12) Den 14. 8. 69. Starkes, graues Kaninchen in derselben Weise behandelt. Nach den ersten 2 Cb.-Centim. macht das Thier starke Inspirationen, nach dem dritten werden dieselben krampfhaft und nach einer kurzen Weile ist das Thier todt. Die Sektion ergiebt dasselbe, wie im Experiment vorher.

13) Den 15. 8. 69. Grosses, graues Kaninchen. Blut in der gewöhnlichen Weise entzogen, defibrinirt, gelöst, 1 Cb-Centim. eingespritzt. Das Thier macht starke Bewegungen, athmet mit etwas Dispnoe, erholt sich aber und frisst gut. Vor der Operation entleerter Urin ist ganz normal.

Abends: Urin ziemlich reichlich, blutig gefärbt, giebt eine absolut negative Gallenfarbstoff-Reaktion.

Den 16. 8 69. Urin enthält wenig Blut, reichlich Eiweiss, enthält kein Gallenpigment. Dasselbe ist am 17. 8. Morgens der Fall.

14) Den 17. 8. 69 Grosses weibliches Kaninchen wird behandelt wie gewöhnlich und werden ihm 3 Ccm. injicirt. Obwol die Operation mit manchen Hindernissen und Schwierigkeiten verlief, wobei z. B. ein Stück der Venenmasse unterbunden werden musste, so ist das Thier doch nach der Operation ziemlich munter. Der vorher abgedrückte Urin ist normal.

An den 3 folgenden Tagen verhält sich der Urin ebenso.

15) Den 18. 8. 69. Grosses männliches Kaninchen erhält 2 Ccm. auf die gewöhnliche Weise gewonnenen und gelösten Blutes in die vena jugularis sinistra. Es macht krampfhafte Re-

spirationen und ist bald todt. Die Sektion ergiebt dasselbe, wie im Experiment 11.

Wir schliessen an diese Versuchsreihe noch einige Experimente, in denen statt des gelösten Blutes eine Blut lösende Substanz injicirt wurde. Wir wählten zu diesem Zweck das Anilin, welchem, wie ich aus noch nicht veröffentlichten Versuchen des Herrn Dr. Jaffé erfahren habe, diese Eigenschaft in hohem Grade zukommt. Spuren von Anilin (1—2 Trophen) genügen, um in Zeit von wenigen Minuten mehrere CCm. Blut klar zu lösen, während durch grössere Mengen bekanntlich Eiweiss-Lösungen und Blut sofort coagulirt werden. Das Anilin hat vor allen andern Blut lösenden Substanzen für unsern Zweck den grossen Vorzug, dass es in so geringer Quantität angewendet werden kann, dass keinerlei störende Gift-Wirkung, keine Veränderung der Blutmasse, keinerlei Circulations-Störungen eintreten — alles Momente, welche die Beweiskraft der mit Aether, Chloroform etc. erhaltenen Resultate beeinträchtigen können.

16) Den 16. 8. 69. Grosses, schwarzes, männliches Kaninchen bekommt 3 Tropfen Anilin in die Vene. Es treten lebhafte Bewegungen und einige dispnoetische Respirationen auf, — Erscheinungen, die in einigen Sekunden vorüber sind. Das Thier bleibt alsdann vollständig munter. 4 Stunden nach der Operation entleerter Urin ist spärlich, exquisit blutfarben.

Unter dem Mikroskop sieht man sehr zahlreiche, mit Blutfarbstoff bedeckte Fibrin-Cylinder, sonst nur einen körnigen Detritus, kein einziges Blutkörperchen. Der Urin wird enteiweisst, filtrirt; das Filtrat liefert keine Gallenfarbstoff-Reaktion; ebenso wenig lassen sich in dem Rückstand Gallen-Pigmente nachweisen.

Dasselbe Verhalten zeigt der Urin an den nächsten, folgenden Tagen.

17) Den 20. 8, 69. Grosses weisses Kaninchen erhält 4 Tropfen eingespritzt. Keinerlei Intoxications-Erscheinungen. Vor der Operation entleerter Urin ist ganz normal.

5 Stunden nach dem Verfahren abgedrückter Urin ist ebenso beschaffen, wie im Experiment vorher, und behält auch in den folgenden Tagen dieselben Eigenschaften.

In den beiden folgenden Venen-Experimenten wurde eine grössere Dosis von Anilin angewendet, in Folge dessen der Tod eintrat.

18) Den 17. 8. 69. Einem starken, grauen Kaninchen werden 10 Tropfen Anilin in die vena jugularis sinistra injicirt. Das Thier macht darauf heftige Respirationen und bekommt Zuckungen; es ist bald todt Bei der sofort angestellten Sektion zeigt sich das Herz noch unregelmässig pulsirend. Die ganze Pulmonalis bis zu ihren feinsten Zweigen ist mit einem festen Coagulum erfüllt.

19) Den 20. 8. 69. Grosses, männliches Kaninchen erhält 4 Tropfen Anilin in die Vene. Das Thier hat vor der Injection in der Quart 20 Respirationen und 56 Pulsschläge. Gleich nach der Einspritzung bekommt es starke Dispnoe. Dieselbe lässt allmälig etwas nach, und nach circa 15 Minuten ist die Respiration ziemlich normal. Es werden jetzt noch 4 Tropfen injicirt. Das Thier athmet oberflächlich aber so frequent, dass der Herzschlag werde palpirt, noch die Töne auskultirt werden können. Es treten Convulsionen ein. Die Respiration wird immer langsamer und bleibt zuletzt ganz aus Das Herz schlägt noch weiter.

Aus den Carotiden fliesst ein auffallend dunkles, lackfarbenes, fast vollkommen gelöstes Blut aus. Gerinnsel bilden sich in demselben nur spärlich und äusserst langsam. Im Herzen, welches noch immer pulsirt, befindet sich schwarzes, ungeronnenes Blut. Die ganze Lunge ist dunkel blutig infiltrirt.

Wir haben auch einige subkutane Injectionen kleiner Dosen von Anilin gemacht. Dieselben lieferten ebenfalls einen blutigen Harn, in welchem wir Gallenfarbstoff nicht nachweisen konnten.

Die Resultate der ganzen Reihe dieser Versuche stimmen mit den von Naunyn gemachten Angaben überein. In keinem Falle konnte eine deutliche Gallenfarbstoff-Reaktion nach der Operation beobachtet werden. In einigen Fällen (Experiment 9 und 10) haben wir eine zweifelhafte Gallenfarbstoff-Reaktion, d. h. ausser dem constant beobachteten blauen und violetten Ring auch einen schwachgrünen notirt. Allein wir haben uns schon oben dahin ausgesprochen, dass wir solchen Resultaten kein grosses Gewicht beilegen können, da man in dem Indican reichen Kaninchenharn bei Zusatz unreiner NO^5 Farben-Ringe erhält, welche in ihrer Nuance und Reihenfolge häufig Gallenpigment-Reaktion vortäuschen können. Wenn wir somit keine intensive und unzweifelhafte Reaktion erhielten, so wagen wir die Anwesenheit des Gallen-Pigmentes nicht als gesichert anzunehmen. Freilich ist es alsdann möglich, dass uns geringe Mengen von Gallenfarbstoff — und grosse Quantitäten dürfte man ja bei

diesen Experimenten ohnehin nicht erwarten -- nicht selten entgangen sind. Wir müssen daher unsere negativen Resultate nur mit grosser Vorsicht beurtheilen, mit um so grösserer Vorsicht als es uns die Erfahrung lehrt, dass selbst in recht intensiven Fällen von Interus der Gallenfarbstoff im Urin vergebens gesucht wird Wir schliessen nur soviel aus unsern Experimenten, dass interische Beschaffenheit des Harns nach irgend welchen Eingriffen, welche einen Uebertritt gelösten Hämoglobins in das Blut-Serum vermitteln, durchaus nicht als ausnahmslose, ja nicht einmal als häufige Erscheinung auftritt, — wir sind weit entfernt, uns den Schlussfolgerungen Naunyn's anzuschliessen, dass eine Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin innerhalb der Circulation nicht stattfinde. Die Möglichkeit derselben ist für uns bei der feststehenden Identität des Hämatoidin und Bilirubin über jeden Zweifel erhaben. Dieser Thatsache gegenüber beweisen negative Versuche, wie die unsrigen, nur so viel, dass die Gallenfarbstoff-Bereitung aus dem Hämoglobin uns noch unbekannte Bedingungen voraussetzt, welche in dem Organismus der Versuchsthiere nicht zu jeder Zeit gegeben sind. Wir müssen hierbei an eine Erfahrung erinnern, die schon Kühne[1]) gemacht und in seiner Arbeit über Icterus, mit unzweideutigen Worten mitgetheilt hat, eine Erfahrung, die, soviel mir bekannt, bisher nirgend Beachtung gefunden hat. Kühne spritzte nämlich Hunden durch Wasser gelöstes Blut in die Circulation und fand darauf im Urin keine oder doch nur zweifelhafte Spuren von Gallenfarbstoff; setzte er indess der Blutlösung geringe Mengen von Gallensäuren hinzu, solche geringe Mengen, die an und für sich nie Interus erzeugen würden, so bekam er ausnahmslos intensive Gallenfarbstoff-Reaktion Bei diesen Versuchen also spielten die Gallensäuren eine völlig unbekannte Rolle, da die geringe, durch sie bewirkte Blutkörperchen Lösung selbstredend nicht in Betracht kommen konnte. — Wir haben die Kühne'schen Experimente an Kaninchen wiederholt, mit dem Unterschiede freilich, dass wir die Injection nicht in die Venen, sondern subkutan machten.

20) 18, 8. 69. Einem mittelstarken, weissen Kaninchen werden 10 Ccm. gelöstes Blut, die mit 1 Ccm. einer 10prozent. Gallensäure-Lösung versetzt sind, unter die Haut injicirt.

---

1) Virchow's Archiv: Band 14, Seite 338 sq.

Direkt vorher ist der Urin ganz normal Abends enthielt der Urin etwas Blut, etwas Eiweiss; bei der Gmelin'schen Probe erhielt man einen deutlichen blauen und violetten, keinen deutlichen grünen Ring.

19. 8. Morgens: etwas Blut, mehr Eiweiss; deutlicher violetter und blauer Ring, grüner zweifelhaft — Gallenfarbstoff-Reaktion zweifelhaft. —

20, 8. reichlicher Urin: kein Blut, wenig Eiweiss; die Gallenfarbstoff-Reaktion fällt wie am Tage vorher aus.

29) 19. 8. 69 werden einem grossen, weiblichen Kaninchen 14 Ccm. gelöstes Blut, die mit 2 Ccm. einer 10prozent. Gallensäure-Lösung versetzt sind, an verschiedenen Stellen unter die Haut injicirt. Unmittelbar vor der Operation entleerter Urin ist ganz normal, enthält kein Blut, kein Eiweiss, keinen Gallenfarbstoff. Das Thier befindet sich nach der Injection vollkommen munter.

Abends um 11 Uhr aus der Blase gedrückter Urin zeigt ganz dieselbe Beschaffenheit wie im vorigen Experiment; auch im Verlauf der folgenden Tage tritt dasselbe auf.

24. 8. wird das Thier getödtet. Unter der Haut finden sich an den einzelnen Injections-Stellen die Residuen des injicirten Blutes als braune in das Gewebe filtrirte Massen vor. Eine Stelle ist intensiv gelb-roth gefärbt. Sie sieht unter dem Mikroskop ganz gelb aus; bei Zusatz von NO^5 sieht man eine grünliche Schicht, eine blaue und eine violette. Die braune Masse wird möglichst rein ausgeschnitten, getrocknet, pulverisirt, mit etwas absolutem Alkohol versetzt und dann mit Chloroform behandelt. Das Chloroform färbt sich kaum, Kilirubinkrystalle konnten wir aus der Lösung nicht erhalten. —

Die betreffende Stelle sah aber entschieden ikterisch aus, nur würde dieser Befund, falls er sich in spätern Experimenten, die wir uns vorbehalten, bestätigen sollte, den Kühne'schen Erfahrungen entsprechen. — —

Wir müssen aber noch eine andere Möglichkeit in's Auge fassen, um den negativen Erfolg unserer Transfusions-Versuche zu erklären Es wäre ja denkbar, dass der in Freiheit gesetzte Blutfarbstoff zu schnell ausgeschieden würde, bevor er in Gallenpigment verwandelt werden konnte. Wir versuchten daher die chemische Thätigkeit des Organismus zu verlängern, und glaubten dieses zu erreichen, wenn wir dem Thier die Ureteren unterbanden.

22) 9. 10. 69. Einem grossen, männlichen Kaninchen werden 2,5 Cem. gelöstes Blut in die vena jugularis sinistra injicirt. Das Thier verträgt diesen Akt der Operation vollkommen gut. Darauf werden die Bauchdecken dicht oberhalb der Symphyse eröffnet, die Blase hervorgezogen und die beiden Ureteren, welche sich zu jeder Seite als weisse Stränge markiren, unterbunden. Das Thier ist nach der Operation sehr angegriffen und liegt lang auf der Seite. Es erholt sich aber bald und ist am Nachmittage ganz munter.

10. 10. Kaninchen frisst gut, hat keinen Tropfen Urin gelassen. Beim Gehen zeigt es eine schon häufig nach Unterbinden der Ureteren beobachtete Parese der hintern Extremitäten, welche in einem Ausgleiten derselben besteht.

11. 10. Das Thier ist Morgens um 8 Uhr todt. Es hatte 46 Stunden gelebt.

Bei der Section zeigen sich beide Ureteren bis an die ligatur hin, dilatirt und mit einer stark Blut haltenden Flüssigkeit erfüllt. Der Umfang der Nieren ist bedeutend vergrössert, an einzelnen Stellen der Oberfläche zeigen sich grau-schwarze Flecken. Auf Schnittflächen treten die Harnkanälchen als deutlich rothe Streifen auf und sind mit Blutfarbstoff erfüllt. Im Gehirn ist kein Oedem zu entdecken.

Die aus den Ureteren und dem erweiterten Nierenbecken gesammelte Flüssigkeit ist intensiv blutig gefärbt.

Behufs Untersuchung auf Gallenfarbstoff wird sie mit Wasser verdünnt. Die beigemengten unreinen Substanzen durch das Filter entfernt. Das Filtrat wird vorsichtig mit Blei-Essig gefällt und zwar nur so lange als noch Niederschlag eintritt, um nicht den Blutfarbstoff mit in den Niederschlag zu erhalten. Der Blei-Niederschlag wird mit SO^3 haltigem Alkohol gekocht; in der Lösung war kein Gallenfarbstoff nachzuweisen.

23) 12. 10. 69. Ein grosses, weibliches Kaninchen wird ebenso wie das vorige behandelt. Auch dieses Thier ist Anfangs sehr angegriffen, erholt sich aber bald recht gut. Am andern Tage ist es ganz munter, hat keinen Tropfen Urin gelassen. Es wird nunmehr die ligatur, welche um den linken Ureter liegt, geöffnet ohne Eröffnung der Bauchhöhle.

13. 10. befindet sich das Thier wie am vorigen Tage ganz munter und frisst auch, hat aber keinen Tropfen Urin entleert.

14. 10. Morgens 11 Uhr ist das Kaninchen todt. Es hat 72 Stunden lang die Operation überstanden.

Bei der Section ergiebt sich fast derselbe Befund. Der linke Ureter ist an der Stelle, an welcher die ligatur gelegen hatte, verklebt. Ausserdem zeigt sich noch eine reichliche Ansammlung von Flüssigkeit im peritoneum. Das Zellgewebe ist um die linke Niere und den dazu gehörigen Ureter sehr stark ödematös infiltrirt. — Gehirn-Oedem nicht nachweisbar. —

Die aus den Ureteren und Nierenbecken aufgefangene, blutig gefärbte Flüssigkeit verhält sich wie im Experiment No. 22. Sie liefert absolut keine Gallenfarbstoff-Reaktion

---

Während Naunyn die Entstehung des Gallenfarbstoffs innerhalb der Circulation leugnet, macht er für die Leber eine Ausnahme. Eine Reihe von Experimenten, in welchen er Hämoglobin oder Blut lösende Substanzen in eine vena miseraïca oder in eine Dünn-Darm-Schlinge direkt dem Pforta- oder Kreislauf zuführte, sollte den Beweis liefern dafür, dass der Leber in der That nur ausschliesslich die Fähigkeit zukommt, den Blutfarbstoff in Gallenpigment umzuwandeln. Mag diese Vorstellung richtig sein, oder nicht, so würde sie nicht erklären, weshalb nach Injection in die Venen kein Gallenfarbstoff auftritt. — Wir haben oben gesehen, dass die Ausscheidung des Blutes durch den Urin oft Tage lang anhält. Während dieser ganzen Zeit, wo es im Organismus verweilt, muss es doch unzählige Male die Leber passirt haben. — Ueberdies haben wir die Naunyn'schen, auf diese Theorie bezüglichen Angaben nicht bestätigen können. Wir erhielten, wie aus der folgenden nicht sehr zahlreichen Reihe von Versuchen hervorgeht, nach Injection in den Dünndarm dieselben negativen Resultate, wie nach Injection in die Jugular-Venen.

24) Den 6. 8. 69 Einem mittelgrossen Kaninchen wird die ganze Quantität Blut, welche einem Thiere von demselben Schlage durch Verblutung entzogen ist, in gelöstem Zustande genau nach Naunyn's Angaben in eine Dünndarm-Schlinge injicirt. Der Darm wird seitlich unterbunden, die Bauchwände genäht. Das Thier ist nach der Operation ziemlich munter. Nach einigen Stunden abgedrückter Urin verhält sich normal. Am andern Morgen ist das Thier um 10 Uhr todt.

Die Section ergiebt eine beträchtliche Auftreibung der Därme mit Gas. Das injicirte Blut befindet sich theilweise im Kolon

ascendens. Geringer Erguss von Flüssigkeit ins peritoneum. Weiter nichts zu finden.

25) Den 11. 8. 69. Einem starken Kaninchen werden 8 Ccm. gelöstes Blut in den Dünndarm injicirt. Der Darm wird seitlich unterbunden, die Ligatur kurz abgeschnitten und versenkt. Das Thier befindet sich ganz munter. Der vor der Operation abgedrückte Urin ist klar, wasserhell, enthält keine anormalen Substanzen. Abends 8 Uhr, 10 Stunden nach der Operation, enthält der Urin sehr viel Blut, reichlich Eiweiss und giebt eine zweifelhafte Gallenfarbstoff-Reaktion.

Den 12. 8. Der Urin ist hell, durchsichtig, etwas grünlich gefärbt, enthält kein Blut, aber sehr viel Eiweiss. Nach dem Enteiweissen entsteht in dem fasst farblosen Filtrat auf Zusatz von NO^5 ein höchst intensiver grasgrüner Ring, der aber nicht über dem gleichzeitig entstehenden schwach blauen und violetten, sondern unterhalb desselben steht. Daher nicht von Gallenfarbstoff, sondern von einer unbekannten, zufällig im Urin vorhandenen Substanz herrührt.

Den 13. 8. Dieselbe Reaktion wie Tags vorher.

Den 14. 8. Das Thier ist Morgens todt. Sections-Befund: Abdomen stark aufgetrieben; intestina durch Gas ausgedehnt, ebenso die Gefässe bedeutend erweitert. Die seitliche Darmligatur mit fibrinösem Belag bedeckt. Das peritoneum roth injicirt. Kein Exsudat, kein Flüssigkeits-Erguss.

26) Den 12. 10. 69. Mittelgrosses, schwarzes Kaninchen erhält 6 Ccm. Blut in aufgelösstem Zustande in den Darm, der bis zum Abend entleerte Urin ist ganz klar, durchsichtig, enthält kein Blut, wenig Eiweiss, lässt keinen Gallenfarbstoff erkennen. Der über Nacht entleerte Urin c. 100 Ccm. ist ebenso beschaffen etc.

27) Den 14. 10. 69. Grosses, schwarzes Kaninchen erhält 10 Ccm. gelöstes Hämoglobin in den Darm. Das Thier ist ganz munter. Bis zum Abend entleerter Urin ist klar, enthält kein Eiweiss, kein Gallenpigment.

Den 15. 10. Urin normal und bleibt es auch in den nächsten Tagen.

28) Den 6. 8. 69. Ein mittelgrosses Kaninchen erhält 20 Tropfen Anilin in den Darm. Das Thier zeigt bald nach der Operation Erscheinungen, welche an Anilin-Vergiftung erinnern. Am Abende ist es todt. Der bis dahin entleerte Urin zeigt Eiweiss, Blutfarbstoff, liefert aber eine negative Gallenfarbstoff-Reaktion.

Vorstehende Arbeit wurde in dem Laboratorium der hiesigen medicinischen Klinik gemacht. Die Benutzung desselben gestattete mir Herr Medicinal-Rath, Professor Dr. Leyden in der liberalsten Weise. Ich nehme sehr gern die Gelegenheit wahr, ihm für das Wohlwollen, mit dem er mich behandelte, wie Herrn Privatdocenten Dr. Jaffé für die grosse Freundlichkeit und Güte, mit der er mir bei meinen Untersuchungen stets bereitwilligst Rath ertheilte und mir bei meinen Experimenten die hilfreichste Unterstützung zu Theil werden liess, meinen herzlichsten und aufrichtigsten Dank hiermit öffentlich auszusprechen.

Schlussfolgerungen.

1) Die Existenz von Gallensäuren im normalen Urin ist nicht erwiesen.

2) Nicht immer, auch nicht häufig tritt nach Injection von gelösstem Hämoglobin in die Circulation Gallenfarbstoff im Urin auf

3) Negative Resultate können die Lehre vom hämatogenen Icterus nicht umstossen.

Thesen.

1. Die subkutane Osteotomie ist zu verwerfen.
2. Nicht nur das Dicken- sondern auch das Längen-Wachsthum im Knochen findet durch interstitielle Prozesse statt.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich August Wolff, wurde am 24. *April* 1845 *zu Nordenburg in Ostpreussen geboren. Michaeli* 1865 *bezog ich, nachdem ich von Ostern* 1862 *bis Michaeli* 1865 *das Gymnasium zu Insterburg besucht hatte, mit dem Zeugniss der Reife die hiesige Universität, um Medicin zu studiren. Im Verlaufe meiner 4jährigen Studienzeit habe ich die Vorlesungen, Kliniken und Laboratorien folgender Herren Professoren und Privatdocenten besucht: Moser, Müller, v. Wittich, Burdach, Werther Goltz, Neumann, Leyden, Hildebrandt, Wagner, H. Jacobson, Bohn, Jaffé, Burchardt, Caspary, Nothnagel, Schneider, Berthold.*

Allen diesen Herren sage ich hiermit meinen aufrichtigten Dank.